

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – tofacitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5712500	Xeljanz	Embalagem contendo 56 comprimidos revestidos por película a 5 mg	Pfizer Europe MA EEIG

Data de autorização: 18-03-2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Artrite reumatoide: Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença. Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado.

Artrite psoriática: Tofacitinib em associação com MTX é indicado para o tratamento da artrite psoriática (APs) ativa em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada, ou que tenham tido intolerância a uma terapêutica anterior com um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD).

Colite ulcerosa: Tofacitinib é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa (CU) moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença. Tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos.

Não foram considerados para financiamento os seguintes grupos de doentes:

- doentes adultos com AR ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos;
- doentes adultos com AR ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada a, ou sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos e biológicos.

Realça-se a necessidade do cumprimento da dose autorizada de tofacitinib na AR - 5 mg duas vezes por dia - conforme o Resumo das Características do Medicamento (RCM), atendendo aos resultados recentemente divulgados de um ensaio clínico, que revelaram um risco aumentado de embolia pulmonar e mortalidade por todas as causas em doentes

a tomar tofacitinib para a AR numa dosagem superior à aprovada. Para informações mais detalhadas sobre este assunto, sugere-se a consulta da [Circular Informativa N.º 091/CD/550.20.001](#).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento em avaliação demonstrou equivalência a adalimumab + metotrexato, etanercept + metotrexato e infliximab + metotrexato no tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes, aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos.

O custo da terapêutica com Xeljanz (tofacitinib) é inferior ao custo da terapêutica com etanercept (biossimilar).

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O tofacitinib é um potente inibidor seletivo da família JAK. Em ensaios enzimáticos, o tofacitinib inibe a JAK1, a JAK2, a JAK3 e, em menor extensão, a Tyk2. Pelo contrário, o tofacitinib tem um elevado grau de seletividade para outras cinases do genoma humano. Em células humanas, o tofacitinib inibe preferencialmente a sinalização por recetores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 com seletividade funcional para recetores de citocinas que sinalizam através de pares de JAK2. A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo tofacitinib atenua a sinalização de interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) e de interferões de tipo I e tipo II, que irá resultar na modulação das resposta imunitária e inflamatória.</p> <p>Realça-se a necessidade do cumprimento da dose autorizada de tofacitinib na AR - 5 mg duas vezes por dia - conforme o Resumo das Características do Medicamento (RCM), atendendo aos resultados recentemente divulgados de um ensaio clínico, que revelaram um risco aumentado de embolia pulmonar e mortalidade por todas as causas em doentes a tomar tofacitinib para a AR numa dosagem superior à aprovada. Para informações mais detalhadas sobre este assunto, sugere-se a consulta da Circular Informativa N.º 091/CD/550.20.001.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Etanercept 50 mg/ml solução injetável em caneta pré-cheia
Valor terapêutico acrescentado	Tendo sido avaliada a indicação terapêutica para a qual foi solicitada avaliação

(tofacitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença; tofacitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inapropriado), foi concluído a associação tofacitinib + metotrexato foi comparável às associações adalimumab + metotrexato, etanercept + metotrexato e infliximab + metotrexato nos doentes com AR ativa que não apresentaram uma resposta adequada ou apresentaram intolerância aos DMARD sintéticos.

Não foi submetida evidência adequada que permita a avaliação do tofacitinib + metotrexato nos doentes com AR ativa que não apresentaram uma resposta adequada ou apresentaram intolerância aos DMARD biológicos e que não apresentaram uma resposta adequada ou apresentaram intolerância aos DMARD sintéticos e biológicos.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Nos Estudos ORAL e Estratégia ORAL o tofacitinib + metotrexato apresentou resultados comparáveis ao adalimumab + metotrexato em todos os outcomes de eficácia e segurança definidos;
- Na Network Meta Analysis dos doentes com resposta inadequada aos DMARD sintéticos, o tofacitinib + metotrexato foi comparável ao adalimumab + metotrexato, ao infliximab + metotrexato e ao etanercept + metotrexato nos outcomes ACR20, ACR50, ACR70 e interrupção de participação do estudo por eventos adversos.
- Não foram submetidas evidências adequadas para avaliar as restantes subpopulações.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Etanercept 50 mg/ml solução injetável em caneta pré-cheia
Tipo de análise	Análise comparativa de preços
Vantagem económica	<p>Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Xeljanz é inferior ao custo da terapêutica alternativa.</p>

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Burmester GR, BRCSCea, investigators OS. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60.
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507.
4. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253-61.
5. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.
6. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183.
7. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network metaanalysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591 (b).
8. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 17;11:CD012437 (a).
9. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):559-70.
10. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508-19.
11. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurden D, Wallenstein GV. Tofacitinib Versus Biologic Treatments in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Results From a Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2016 Dec;38(12):2628-2641.e5.
12. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Safety and Efficacy in Open-Label, Long-Term Extension Studies over 8 Years [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).